In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful

Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects medical documents written by Algerian assistant professors, professors or any other health practicals and teachers from the same field.
Some articles are subject to the author's copyrights.
Our team does not own copyrights for the most content we publish.
"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however , we are not able to be in contact with all authors.
If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on: facadm16@gmail.com to settle the situation.
All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.
Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.

Anticoagulants

I/ Héparines

les héparines sont des inhibiteurs indirects de la thrombine (IIa), en agissant par l'intermédiaire d'un cofacteur plasmatique : l'antithrombine III (AT III). L'action du complexe héparine-AT III est dirigée contre la thrombine (IIa) et contre le facteur Xa (facteur de Stuart).
Ce mode d'action explique l'inefficacité de l'héparine chez les patients ayant un déficit congénital ou acquis en AT III.
Les HNF ont une activité à la fois anti Xa et anti IIa
Les HBPM ont une activité anti-Xa prédominante et donc faible risque Hgique

❖ Héparine non fractionnée HNF

Administrée voie parentérale seulemnt S/C ou IV :absorption intestinale nulle
L'héparine ne franchie ni les séreuses(le peritoine, les plèvres, les méninges)ni le placenta
Dégradée par le foie et éliminée par le rein sous forme inactive. ½ vie = 60 à 90 min.
Les formes pharmaceutiques :*Héparinate de sodium :héparine sodée en IV * Héparinate de calcium :calciparine en S/C

- Traitement curatif :

Héparine sodique : perfusion veineuse continue : dose de charge initiale = 50 UI/kg puis perfusion de 15 à 25 UI/kg/h (500 UI/kg/24h).Le 1er contrôle de la TCA est fait 4 à 6 h après le début de la perfusion. Puis à n'imprte quel moment
Calciparine :posologie initiale est de 0.1ml/10kg/inj =>3 inj à 8h d'intervalle(administration facile et fixation caire meilleure)

- Traitement préventif :

Calciparine en S/C :toutes les 8 heures ou les 12 heures (0,2ml x3/j) =5000UI/inj=>nécéssité un protocole de kakkar qui consiste à une inj de 0.2ml avant l'intervention chirurgicale et répéter chaque 12h jusqu'à la déambulation

- Surveillance biologique : sauf si héparines à does curatives

*TCA (entre 1,5 et 3 fois le témoin)1 fois par jour *numération des plaquettes bihebdomadaire risque de thrombopénie
*héparinémie :reflète la sensibilité de l'individu à l'héparine Nlmt 0.3-0.6UI/ml de plama

➢ Héparine à bas poids moléculaire HBPM

Les HBPM se caractérisent par une forte activité anti-facteur Xa et une faible activité anti-facteur IIa.
traitement préventif : 0,2 à 0,3 UI anti-Xa/ml. traitement curatif : 0,5 à 1 UI anti-Xa/ml.
La mesure de l'activité anti-Xa est demandée en cas d'insuffisance rénale modérée, d'obésité, patient à risque hémorragique ou utilisation de doses élevées d'HBPM. =>réalisée 3-4h après la 3ème inj
La durée de vie des HBPM permet une seule injection par 24 heures.
Molécules : nadroparine (Fraxiparine®) ; Enoxaparine (Lovenox®) ; tinzaparine (Innohep®)

Indications :
-Thrombose veineuse et embolie pulmonaire =>à dose préventive de HNF ou HBPM surtt en post op ou sujet alité
=>ou à dose curative héparinothérapie en IV puis relais par AVK en S/C
-Infarctus du myocarde à la phase aiguë angor instable sans ondes Q ou lors de la procédure d'angioplastie coronaire
-Oblitération artérielle aiguë des membres
-FA : héparine puis relais par AVK
-Substitution aux AVK lors de la grossesse (1er trimestre et 4 dernières semaines)
-AVC d'origine embolique
-porteurs de prothèses valvulaires mécaniques :en attendant l'efficacité des AVK
-prophylaxie IIaire des anomalies constitutionnelles de la coagulation et des ATCD thromboemboliques
R ! avant l'adùinistration d'un anticoagulant rechercher des CI et dosage de :TP,TQ ,TCA

Contre-indications

Absolues	***Relatives***
-Hémopathies : leucémies ,hémophilie -Péricardite aigue ; endocardite ; dissection aortique ;HTA sévère -Ulcère gastroduodénal récent en poussée -AVC hémorragique -Rétinopathie diabétique -thrombopénie -Syndrome hémorragique majeur -Antécédents de thrombopénie à l'héparine -TCA spontané >2fois /témoin	-Age >75ans mais maintenant pas de limites d'age pcq les sujets agés sont le +svt en FA -Ulcère gastroduodénal cicatrisé - Insuffisance rénale ou hépatique sévère -Hgie au fond d'œil surtt chez les diabétiques -Tbles psychiatriques -tt saignemnt en cours exp polypes

Surveillance : vérifier :
Absence d'hgie extériorisée, réaction au point d'injection
Taux de plaquettes bihebdomadaire :risque de thrombopénie s-HBPM
=> précoce :ds les 48h suivant le début du TRT :100000-150000
=>tardive :5-21ème J chute de + de 40% des plaquettes, mécanisme immun allergique(Ac Anti-plaquette héparine dpd) associée a des complications thrombotiques

Complication :
Les acc hémorragiques survenant le +svt en cas de surdosage =>si saignemnt grave ↓ ou arréter le TRT et parcourir à l'Antidote : sulfate de protamine en IVL 1mg pr 100UI d'héparine
thrombopénie à héparine de type 2 (immunoallergique) ; ostéoporose ; hyperéosinophilie ; alopécie ; cytolyse hépatique ; hypoaldostéronisme avec hyperkaliémie.

II/ Anti vitamines K

les AVK agissent par l'inhibition compétitive de la synthèse hépatique de certains facteurs de la coagulation vitK-dpd : prothrombine (II) ; proconvertine (VII) ; facteur IX ; facteur Stuart (X).
La protéine C et la protéine S (inhibiteurs de coagulation) sont également vit-K-dépendants.
Le mode d'action : temps de latence entre la 1ère administration et l'apparition de l'effet thérapeutique :délais d'action :48h
Temps de latence entre l'arrêt du TRT et la disparition de l'effet anticoagulant :durée d'action :48h
L'AVK induit l'apparition ds le sérum des précurseurs inactifs des fact vitk dpd :PIVKA :prot induites par l'absence de vit k
Deux familles : les dérivés de l'indanédione (fluindione ou Préviscan®)
les coumariniques (acénocoumarol ou Sintrom® ; warfarine ou Coumadine® ;tioclomarol ouapegmone®).
La warfarine a la durée d'action la +longue 96h permet donc une concentrat°+stable sur le nycthymère et une seul prise
Administration per os réabsorpt° rapide et complète Fixation aux protéines plasmatiques (albumine) à 90%. Seule la forme libre qui est active Eliminat° par voie rénale ou hépatique

Surveillance biologique :

temps de Quick (TP) qui doit être compris entre 25 et 35 % explore les fact vit K dpd II .VII.X
INR =[TQ du malade/TQ du témoin]^{ISI} INR :international normalized ratio isi :international standardized index

Zones thérapeutiques :

INR :2- 3 prévention des embolies artérielles en cas d'ACFA ; TVP ; embolies pulmonaires.IDM compliqué
INR :3- 4,5 prothèses valvulaires mécaniques mitrale. VP+dilatation de l'OG et thrombus à l'echo)
INR :2.5-3.5 si prothèse mécanique aortique
Le thrombotest d'Owen explore tous les facteurs vitamine K-dépendants.
En cas de surdosage en antivitamines K ; on utilise la vitamine K en cas d'accidents mineurs.
L'héparine ne peut pas être arrêtée que lorsque l'INR est dans les zones thérapeutiques

Potentialisateures des avk :

Antibiotiques (↓ de la synthèse de vit K par la flore intestinale) ; huile de paraffine (↓la résorption intestinale de la vit K)
Clofibrate, sulfamides et AINS : déplacent l'antivitamine K liée à l'albumine (↑la fraction libre active).
Antifongiques azolés (fluconazole…) :inhibent le métabolisme hépatique des AVK
Aspirine :inhibe l'agrégation plaquettaire induisant un autre trouble de l'hémostase Iaire en + de la coagulation
Autres : amiodarone ; allopurinol (Zyloric) ; fluoroquinolones ; statines

inhibiteures des avk :

↑leur métabolisme hépatique par induction enzymatique (rifampicine, phénobarbital, carbamates, griséofulvine phénytoïne ; carbamazépine (Tégrétol®))
↓ leur réabsorpt° intestinale :antiacides, laxatifs ; Questran® (colestyramine) ;
↓ l'efficacité des AVK :Alimentation riche en vitK :choux ,épinard

Prise en charge des surdosages en antivitamines K

Surdosage asymptomatique Privilégier la prise en charge ambulatoire

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 -4,5)
INR < 4	• pas de saut de prise • pas d'apport de vitamine K	
4 ≤ INR < 6	• saut d'une prise • pas d'apport de vitamine K	• pas de saut de prise • pas d'apport de vitamine K
6 ≤ INR < 10	• arrêt du traitement • 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)	• saut d'une prise • un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	• arrêt du traitement • 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)	• un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

MEDICAMENTS	Demi-Vie (heures)	Posologie moyenne (mg/j)	Dose par comprimé (mg)	Couleur du comprimé	Comprimé sécable en	Durée 'action
Demi-vie courte						
Acénocoumarol : Sintrom® MiniSintrom®	8-9	2-10	4 1	blanche blanche	4 non	2-3
Demi-vie longue						
Fluindione Préviscan®	30	5-40	20	blanche	4	3-4
Warfarine : Coumadine® 5 mg Coumadine® 2 mg	35-45	2-15	5 2	blanche rose	2 2	4

Indications

Le traitement par les AVK est préventif ;
la principale indication est la prévention de la maladie thromboembolique (thrombose veineuse et embolie pulmonaire).
Autres : RM ; Tble du rythme :ACFA ; prothèse valvulaires mécaniques ; déficit acquis en antithrombine III, en protéine C

Contre-indications :
Tous les troubles de l'hémostase toute lésion hémorragique (ulcère évolutif, tumeurs digestifs ou rénales, angiome, anévrisme intracérébral) ; AVC récent Hgique ; péricardite ; grossesse(1er trimestre et les 4dernières semaines) ou allaitante ;   Autres :sujet très âgé ATCD d'ulcère HTA cirrhose

Accidents aux AVK :
- Complications hémorragiques :dues à l'hypocoagulabilité excessive ou à une lésion locale
  Accidents mineurs :gingivorragies épistaxis ecchymose spontanée
  Accidents majeurs :leur gravité dpd de leur siège et de leur abondance :les +graves Hgies du SNC ;oculaire digestives ,hématomes
- Complications nn hémorrgiques :rash cutané diarrhée réactions fébriles manifestations immun allergiques ac Ice rénale aigue Ice hépatique et/ou médullaire
- En cas de surdosage en AVK :on utilise la fraction PPSB :10-20UI/Kg en IVL si Acc majeur ou VitK en IV1-2mg si mineur

Relais du TRT héparinique par les AVK :
Il est fondamental de maintenir l'Hcoagulabilité pd le relais héparine-AVK=>donc Héparine ne peut etre arreter que lorsque INR est dans les zones thérapeutiques :le relais s'effectue entre 3-6J ou +cela dpd du délais d'action de la Vit K ac une surveillance régulière de INR ttes les 2-4semaines

III/ Nouveaux anticoagulants oraux :NACO :
Ils nécessitent pas de surveillance biologiques
*Anti IIa :Dabigatran, Apixaban,Edoxaban   *Anti Xa:Rivaroxaban
Prescrits pr la prévention des phlébites et des embolies pulmonaires chez les post op pr une prothèse de hanche mais pas les prosthèses mécaniques, avc chez patients atteints de FA

Anti agrégants plaquettaires

Définition
Substances qui inhibent l'agrégation plaquettaire.
comprennent plusieurs catégories de substances de mécanismes moléculaires et d'action différents
les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 1 (COX) dont le chef de file est l'aspirine
les inhibiteurs de la voie de l'ADP
les antagonistes des récepteurs GpIIbIIIa.

- **Inhibiteurs de la cyclo-oxygenase**

Au niveau des plaquettes, cette inhibition bloque la synthèse de thromboxane A2 et inhibe ainsi une des voies de l'agrégation plaquettaire.
Comme les plaquettes sont dépourvues de noyau, elles ne peuvent pas resynthétiser la cyclooxygénase, l'effet persistera pendant un temps égal à la durée de vie des plaquettes qui est de 7 jours en moyenne.
Chef de file l'Aspirine qui induit une inhibition irréversible.
Ac arachidonique ===>PG H2 =>thromboxane A2 =>vasoconstriction et agrégation plaquettaire
cyclooxygénase
Les doses préconisées sont comprises entre 75 et 325 mg

<table>
<tr><th rowspan="4">Indications :</th><th>Contre-indications</th></tr>
<tr><td>Maladies à risque hemorragiques   Allergie à l'aspirine
UGD   Saignemnt en cours   leucopénie</td></tr>
</table>

Indications :	Contre-indications / Effets indésirables
• complication thromboemboliques de l'athérosclérose • Angor d'effort • Angioplastie coronaire • PAC • Prévention AVC ischémique • Artériopathie des MI • Prévention Infarctus du myocarde • SCA	**Contre-indications** Maladies à risque hemorragiques Allergie à l'aspirine UGD Saignemnt en cours leucopénie **Effets indésirables** Ils sont la conséquence de l'inhibition de la synthèse des PG le principal effet indésirable est l'intolérance gastrique. Au niveau du mucus gastrique, cette inhibition supprime l'action cytoprotectrice des prostaglandines et rend la muqueuse gastrique plus sensible aux agressions de tous types.

- **Inhibiteurs de la voie de l'ADP**

Dipyridamole (Persantine*)   Ticlopidine (ticlid*)   Clopidogrel (plavix*)   Prasugrel et ticagrelor

Dipyridamole
inhibe la production d'ADP par les plaquettes, ce qui inhibe l'une des voies de l'agrégation plaquettaire.
peu actif aux doses utilisables et n'apporte d'efficacité qu'en association avec l'aspirine ou avec les AVK.
C'est également à fortes doses un vasodilatateur coronaire, par inhibition de la dégradation de l'adénosine.
Ticlopidine et clopidogrel
Ces deux substances sont particulièrement efficaces pour inhiber l'agrégation plaquettaire. Elles inhibent la fixation l'adénosine diphosphate (ADP) sur son récepteur plaquettaire
indications
SCA en association avec l'aspirine   AVC ischemique   Angioplastie avec pose d'un stent

➤ Les ANTI GP II bIIIa

Inhibe la fixation du fibrinogène sur les récepteurs GpIIbIIIa plaquettaires, bloquant ainsi la dernière étape essentielle de l'agrégation plaquettaire.
Abciximab (Reopro®) Eptifibatide(Integrelin®)
tirofiban(agrastat®):assosié a HNF en bolus 5000UI puis en1000U/h +aspirine

indications

Ils sont administrés (en association à l'héparine et à l'aspirine) en bolus intraveineux suivi d'une perfusion intraveineuse au cours des angioplasties coronaires à haut risque de complications thrombotiques en particulier lors d'implantation complémentaire de stent. Il est également indiqué au cours des syndromes coronaires aigus ss sus décalage du ST chez lesquels une angioplastie coronaire est programmée, pour réduire la survenue d'infarctus du myocarde.

Contre-indications :

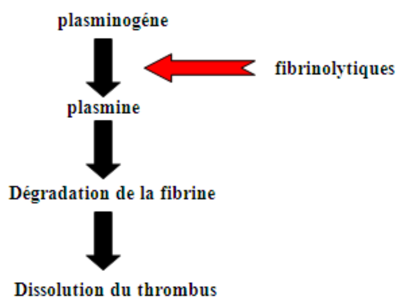
AVC ,chirurgie majeure récente, troubles de la coagulation, thrombopénie Ice rénale ou hépatique

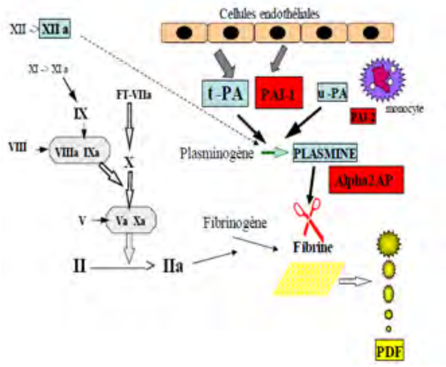
Les fibrinolytiques

Généralités

Les fibrinolytiques activent la transformation du plasminogène en plasmine qui exerce une action protéolytique sur la fibrine des caillots mais aussi sur le fibrinogène circulant. L'effet recherché est la lyse de la fibrine du thrombus pathologique.

thrombolyse





Thrombolytique 1ère génération :

a - La streptokinase

Cet enzyme est extrait des cultures de streptocoque hémolytique. La streptokinase est une protéine étrangère qui détermine l'apparition d'anticorps spécifiques. Les mêmes anticorps peuvent apparaître après une infection streptococcique.

b - L'urokinase

Cet enzyme est extrait de l'urine humaine ou des cultures de cellules rénales humaines. Contrairement à la streptokinase, le problème de l'antigénicité ne se posepas.

Thrombolytique 2ème génération :

c – L'activateur tissulaire du plasminogène - (Actilyse®).Rt-PA

L'activateur tissulaire ou vasculaire du plasminogène (tPA) est produit par des techniques de biologie moléculaire : r-tPA (r pour recombinant). Il n'y a pas de problème d'antigénicité. La fibrine catalyse l'interaction tPA plasminogène.
Le t-PA est donc un thrombolytique relativement spécifique du thrombus fibrineux quiépargne le fibrinogène circulant, contrairement à la streptokinase et à l'urokinase. Le tPA s'administre en perfusion continue.
d –Reteplase (Rapilysin®) et le ténectéplase (Metalyse®=Tpa-TNK) : sont des dérivés modifiés du t-PA dont l'élimination est + lente, ce qui permet de les administrer en bolus au lieu d'une perf continue et simplifie le TRT en urgence d'IDM

Indications

Infarctus du myocarde à la phase aiguë (avant 12 heures)ST+
Embolie pulmonaire massive
Ischémie aiguë des membres inférieurs
Thromboses de prothèses valvulaires cardiaques

Contre-indications

Contre-indications absolues	Contre-indications relatives
AVC Hgique ou de nature inconnue quel que soit l'ancienneté AVC ischémique dans les 6 mois précédents Traumatisme ou néoplasie du SNC Traumatisme, chirurgie ou lésion cérébrale majeure récente (dans les 3 semaines précédentes) Hémorragie digestive dans le mois précédent pathologie hémorragique connue Dissection aortique Ponction non compressible (PL / biopsie hépatique)	AIT dans les 6 mois précédents Anticoagulant oral Grossesse et première semaine du post-partum HTA réfractaire (systolique > 180 et/ou diastolique > 110) Hepatopathie évoluée Endocardite infectieuse Ulcère gastrique évolutif

Complications **Hémorragies majeures:+++**

L'hémorragie cérébrale est la complication majeure la plus redoutée.
Facteurs prédictifs: âge >75 ans, le poids <70 kg et l'hypertension artérielle.
Les hémorragies viscérales profondes ou hématomes imposent l'interruption du traitement et une éventuelle transfusion
Le TRT fibrinolytique peut etre neutraliser en utilisant des antifibrinolytiques aprotinine 106U/10Kg de poids ,Ac tranexamique 10mg/Kg en IV